

氏 名	天 道 正 成		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4751 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Inhibitory Effect of a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor on the Invasion-Stimulating Activity of Orthotopic Fibroblasts for Scirrhus Gastric Cancer Cells (COX-2 inhibitor は胃線維芽細胞の産生成分を抑制することによりスキルス胃癌細胞の浸潤能を抑制する)		
論文審査委員	主査 教授 平 川 弘 聖	副査 教授 荒 川 哲 男	
	副査 教授 石 河 修		

#### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】スキルス胃癌の増殖進展には間質細胞が関与していることが明らかになってきた。COX-2 は大腸腺腫において主に間質系細胞に発現し、腫瘍の増殖進展に関与すると報告されている。そこで今回胃線維芽細胞がスキルス胃癌細胞の浸潤に及ぼす影響と COX-2 inhibitor による浸潤転移抑制効果を検討した。

【材料と方法】材料は、COX-2 inhibitor として JTE-522、スキルス胃癌細胞株として OCUM-2D、OCUM-2M、胃線維芽細胞株として NF-21 を用い以下の検討を行った。種々の濃度の JTE-522 を NF-21 に添加し、その培養上清が OCUM-2D の浸潤能に及ぼす影響。JTE-522 が NF-21 の増殖因子産生に及ぼす影響。ヌードマウスを用い JTE-522 や TS-1 の経口投与による OCUM-2M を用いてのスキルス胃癌の腫瘍サイズ、リンパ節転移への影響。免疫組織学的に腫瘍組織の HGF 発現の検討。

【結果】NF-21 培養上清は OCUM-2D の浸潤能を有意に亢進させ、この浸潤促進作用は JTE-522 により抑制された。JTE-522 は NF-21 の HGF 産生を抑制した。TS-1、JTE-522、両者併用投与群とも腫瘍サイズ、転移リンパ節の重量とも抑制効果を認めた。免疫組織学的検討においても JTE-522 投与群は間質の HGF の発現を抑制していた。

【結論】COX-2 inhibitor は胃線維芽細胞が産生する HGF を抑制することでスキルス胃癌の転移抑制することが示唆された。

#### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

胃癌の治療成績は向上しているが、スキルス胃癌の治療成績は、依然不良である。最近スキルス胃癌の増殖進展には癌細胞周囲の間質細胞が関与していることが明らかにされてきた。また、cyclooxygenase-2 (COX-2) は大腸腺腫において主に間質系細胞に発現し、腫瘍の増殖進展に関与すると報告されている。本研究は、胃線維芽細胞がスキルス胃癌細胞の浸潤に及ぼす影響と COX-2 inhibitor による浸潤転移抑制効果を検討したものである。

スキルス胃癌細胞株として OCUM-2D、OCUM-2M、胃線維芽細胞株として NF-21 を用いた。COX-2 inhibitor として JTE-522 を、抗癌剤として TS-1 を用い、以下の検討を行った。

種々の濃度の JTE-522 を NF-21 に添加し、その培養上清が OCUM-2D の浸潤能に及ぼす影響を Invasion assay にて検討した。また、ELISA 法を用い JTE-522 が NF-21 の増殖因子産生に及ぼす影響を検討した。さらにヌー

ドマウスを用い JTE-522 や TS-1 の経口投与によるスキルス胃癌の腫瘍サイズ、リンパ節転移への影響と腫瘍組織の hepatocyte growth factor (HGF) の発現を免疫組織学的に検討した。

その結果、NF-21 培養上清は OCUM-2D の浸潤能を有意に亢進させ、この浸潤促進作用は JTE-522 により抑制された。HGF は OCUM-2D の浸潤能を促進させ、JTE-522 は NF-21 の HGF 産生を抑制した。また、ヌードマウスへの JTE-522 や TS-1 の経口投与により、腫瘍サイズやリンパ節転移が抑制された。腫瘍組織の免疫組織学的検討において、JTE-522 投与群は非投与群と比較して間質の HGF の発現が減弱していた。

以上の結果より、COX-2 inhibitor は胃線維芽細胞の HGF 産生を減弱させスキルス胃癌の転移を抑制することが示唆された。

本論文は、スキルス胃癌の浸潤、転移過程において COX-2 の関与を明らかにしたもので、スキルス胃癌の治療への応用に寄与するものと考えられる。従って、本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。